

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-298101
 (43)Date of publication of application : 10.11.1998

(51)Int.CI. A61K 38/00
 A61K 9/08
 A61K 38/16
 A61K 38/22
 A61K 38/27
 A61K 45/00

(21)Application number : 09-111049
 (22)Date of filing : 28.04.1997

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD
 (72)Inventor : YAMASHITA SHINJI
 SEZAKI HITOSHI
 NADAI TANEKAZU
 KONO TAKEYUKI
 WATABE KAZUHITO

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical preparation, allowing use of a drug, which cannot be administered as it is to a human because of its antigenicity, for medical treatment safely and efficiently.
SOLUTION: This medical preparation contains, as the effective component, a drug which shows its pharmacological effect by injection but virtually no effect by oral administration, ceasing to show its pharmacological effect when administered repeatedly by injection, and comprises (A) an oral preparation containing sufficient administration units of a medicine to induce oral immunological tolerance and (B) an injectable preparation containing a medicine to be administered after oral immunological tolerance is induced.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-298101

(43)公開日 平成10年(1998)11月10日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 38/00
9/08
38/16
38/22
38/27

識別記号

A E D

F I

A 61 K 37/02
9/08
45/00
37/04
37/24

A E D

F

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号

特願平9-111049

(22)出願日

平成9年(1997)4月28日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成8年10月27日
日本薬学会近畿支部発行の「第46回 日本薬学会近畿支
部総会・大会講演要旨集」に発表

(71)出願人

000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72)発明者

山下 伸二

滋賀県大津市竜が丘11-22-413

(72)発明者

瀬崎 仁

京都府京都市左京区岩倉三宅町403-4

(72)発明者

齋井 稔一

京都府京都市伏見区南新地4-26

(72)発明者

河野 武幸

京都府京都市左京区下鴨宮崎町128-138

(72)発明者

渡部 一仁

兵庫県尼崎市東園田町6-107-7

(74)代理人

弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54)【発明の名称】 医薬製剤

(57)【要約】

【解決手段】 経口投与によって実質的に薬理効果を奏さず、注射によって薬理効果を奏し、かつ注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなる薬物を有効成分とする医薬製剤であって、経口免疫寛容を誘導するのに充分な投与単位数の該薬物含有経口投与用製剤と、経口免疫寛容が誘導された後に投与するための該薬物含有注射用製剤とからなる医薬製剤。

【効果】 この医薬製剤を用いれば、従来その抗原性のゆえにヒトの疾病的治療に用いることのできなかった薬物を用いて安全かつ有効に治療することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 経口投与によって実質的に薬理効果を奏さず、注射によって薬理効果を奏し、かつ注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなる薬物を有効成分とする医薬製剤であって、経口免疫寛容を誘導するのに充分な投与単位数の該薬物含有経口投与用製剤と、経口免疫寛容が誘導された後に投与するための該薬物含有注射用製剤とからなる医薬製剤。

【請求項2】 薬物が、分子量3000以上のタンパク性薬物である請求項1記載の医薬製剤。

【請求項3】 注射が、血管内注射、皮下注射又は筋肉内注射である請求項1又は2記載の医薬製剤。

【請求項4】 経口投与によって実質的に薬理効果を奏さず、注射によって薬理効果を奏し、かつ注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなる薬物を、経口投与して経口免疫寛容を誘導させ、次いで注射することを特徴とする該薬物による疾患の治療法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬製剤に関し、更に詳細には経口投与で実質的に薬理効果を奏さず、注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなってしまう薬物を有効成分とする医薬製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】生理活性ペプチドに代表されるタンパク性薬物の中には、動物実験において優れた薬理効果を発揮することが知られているにもかかわらず、臨床応用でききないものが多くある。特に、多くのタンパク性薬物は抗原性を有するため、静脈内投与等の注射により繰り返し投与を行った場合に、全身免疫応答が惹起され、その体内動態が大きく変化する。すなわち、抗原抗体反応によって全身から速やかに消失し、長期的な治療における薬効維持が困難となる。また、同時にアナフィラキシー等の有害反応を引き起こすという問題もある。

【0003】一方、これら抗原性物質を経口、経腸的に摂取した場合には、腸管粘膜を中心とした局所免疫系が賦活化されると同時に、全身免疫系に対しては、抗原特異的な不応答状態、すなわち経口免疫寛容が誘導されることが知られている。

【0004】かかる経口免疫寛容現象の応用として、リウマチなどの自己免疫疾患の治療及び臓器移植後の拒絶反応の阻止が試みられている。しかし、かかる試みは、いずれも経口免疫寛容そのものを治療に応用するものであり、薬物療法に利用しようという技術思想は存在しない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は従来動物実験等によって優れた薬効を有することが判明しているにもかかわらず、その抗原性のために臨床応用できなかった薬物、あるいは臨床応用されていてもそ

の使用が制限されていた薬物を医薬として効果的に利用する手段を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者は上記課題を解決すべく検討したところ、経口免疫寛容現象を否定的に考えるのではなく積極的に引き起こし、しかる後に注射によりタンパク性薬物等を投与すれば、該注射によるアナフィラキシー等の全身免疫応答は惹起されず、安全かつ効果的に治療できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、経口投与によって実質的に薬理効果を奏さず、注射によって薬理効果を奏し、かつ注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなる薬物を有効成分とする医薬製剤であって、経口免疫寛容を誘導するのに充分な投与単位数の該薬物含有経口投与用製剤と、経口免疫寛容が誘導された後に投与するための該薬物含有注射用製剤とからなる医薬製剤を提供するものである。

【0008】また、本発明は、経口投与によって実質的に薬理効果を奏さず、注射によって薬理効果を奏し、かつ注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなる薬物を、経口投与して経口免疫寛容を誘導させ、次いで注射することを特徴とする該薬物による疾患の治療法を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の医薬製剤は、基本的に経口免疫寛容を誘導するための経口投与用製剤と薬理効果を発現させるための注射用製剤とからなり、該経口投与用製剤と注射用製剤に含まれる有効成分は同一の薬物である。この本発明の医薬製剤に有効成分として用いられる薬物は、経口投与によって実質的に薬理効果を奏さず、注射によって薬理効果を奏し、かつ注射による繰り返し投与によって薬理効果が発揮されなくなる薬物である。ここで経口投与により実質的に薬理効果を奏さないとは、経口投与により有効と認められる程度の薬効を示さないことをいい、吸収されないことではない。このような薬物としては、経口で実質的な薬理効果を奏さない程度に吸収され得る薬物が好ましく、より好ましくは分子量3000以上のタンパク性薬物である。かかる薬物

としては、生理活性を有するタンパク、ポリペプチド又は糖タンパクが挙げられるが、例えばサイトカイン類、ホルモン類、合成ポリペプチド類、合成糖タンパク類、抗体等が挙げられ、より具体的にはネオカルチノスタチン、インシュリン、インターフェロン、腫瘍壞死因子(TNF)、上皮成長因子(EGF)、インターロイキン、エリスロポエチン、パラトルモン、オビオイドペプチド、カルシトニン等が挙げられる。抗体としては、治療用抗体(それ自体が薬物となるもの)、リポソームなどのDDSを修飾するための抗体が挙げられる。治療用抗体としては、免疫抑制剤(オルソクローンOKT-3

などの臓器移植拒絶反応防止剤)、自己免疫疾患治療剤(抗セレクチン抗体など)、抗ガン剤(抗ガンヒト抗体など)、感染症治療剤(HIVのヒト中和抗体など)、循環器疾患用剤(抗血小板モノクローナル抗体など)等がより具体的に挙げられる。また、DDSを修飾するための抗体としては、ミサイル療法に用いられる特定組織や特定細胞(例えば、癌細胞)に対するもの等が具体的に挙げられる。

【0010】前記の如く本発明の医薬製剤中の経口投与用製剤は、経口免疫寛容を誘導させるためのものであり、経口免疫寛容を誘導するのに充分な投与単位数を必要とする。ここで、1投与単位とは1回投与分を意味する。そして各投与単位中に配合される薬物の量は、実質的に薬効を奏するものではなく、腸管(粘膜)免疫系の誘導がなされる量であれば充分である。また、その投与単位数は、腸管免疫系が誘導された結果経口免疫寛容を誘導するのに充分な数であればよく、例えば2~30であればよい。

【0011】また、該経口投与用製剤中には、薬物以外に経口免疫寛容誘導アジュバントを含有させてもよい。また経口投与用製剤の剤形としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、シロップ剤、丸剤等が挙げられ、かかる剤形とするための添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤等を添加できることはいうまでもない。

【0012】一方、本発明の医薬製剤中の注射用製剤は、経口免疫寛容が誘導された後に投与し、薬効を発現させるためのものであり、その投与単位数は一以上であればよい。また、注射用製剤中の薬物の配合量は、該薬物が注射により薬効を発現する量である。

【0013】また該注射用製剤としては、静脈注射、動脈注射等の血管内注射、皮下注射又は筋肉内注射用製剤が挙げられる。これらの製剤の剤形としては水性注射剤、油性懸濁注射剤、水性懸濁注射剤、エマルション注射剤、用時調製用粉末充填注射剤、凍結乾燥注射剤等が挙げられる。これらの剤形にするにあたって、塩酸、リン酸、水酸化ナトリウム等のpH調整剤、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の安定化剤、ソルビトール、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン等の等張化剤、塩酸プロカイン、フェノール等の無痛化剤等を配合してもよい。

【0014】本発明の医薬製剤は、前記経口投与用製剤と注射用製剤を別個に医療現場に供給してもよいが、それらを組み合せた組み合せ製剤(キット)として供給するのが好ましい。

【0015】本発明の医薬製剤の使用方法は、前述通り、まず経口投与用製剤を投与して経口免疫寛容を誘導させ、次いで注射用製剤を投与して対象疾患を治療することにより行われる。

【0016】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

【0017】参考例1

モデル抗原として分子量45000のオボアルブミンを用いた。以下OVAと略す。まず、Wister系雄性ラット(n=11)に全身免疫系を賦活化させるためにOVA水溶液2mg/mlを0.5ml腹腔内へ1回、又は10日間隔で3回繰り返し投与した。最後の腹腔内投与の10日後に、今度はOVA水溶液0.1mg/mlを静脈内に0.5ml投与し、その時の血清中濃度の時間推移、及び血清中抗体価と共にELISA法により測定した。すべての実験において、対照として、OVAを含まない生理食塩水のみを同様の投与スケジュールに沿って腹腔内へ投与し、これをコントロール群として、常にOVA投与群と、比較検討を行った。

【0018】図1及び図2に、OVA水溶液を腹腔内へ繰り返し投与したラットに、更にOVAを静脈内投与した時の血清中濃度の時間推移を示す。腹腔内投与を1回行ったラットでは、コントロールとの間に有意な差は見られなかった(図1)。一方、腹腔内投与による感作を3回行った場合には、静注後のOVA濃度は投与初期より明らかに低く、また全身血中から速やかな消失を示すラット(高応答群)が11匹中6匹と半数以上存在することが明らかとなった(図2)。

【0019】これらのラットにおいては、腹腔内への繰り返し投与によって全身免疫系が賦活化された結果、OVAに対して、IgGを中心とした抗体が産生され、これが中和抗体として働いたものと考えられる。またこの結果は、実際のタンパク性薬物を用いて長期的な治療を行う場合にもヒトにおいて同様な変化が起こる可能性を示唆するものである。

【0020】なお、3回の感作によってもコントロールとの間にOVAの血中濃度に差がみられないラット(低応答群)について、そのOVA感作後の血清中IgGレベルを検討した。その結果、低応答群ラットのIgGレベルは概して低く、コントロール群と大きな差は見られなかった。

【0021】次に、感作群とコントロール群との比較の指標としてOVAの血中濃度推移からAUCを算出した。3回感作したラットのうち高応答群ラットではコントロールに比べて、約1/3と著しく減少しており、タンパク性薬物を繰り返し投与することで全身免疫系が賦活化され、長期的な治療における薬効の維持が困難となるという、実際的な、問題点を指摘する結果が得られた(図3)。

【0022】実施例1

まず、経口免疫寛容を誘導するため、予め3日間連続してOVA水溶液を経口投与した。次に、参考例1と同様に10日間隔でOVA水溶液を腹腔内へ3回感作し、最後の腹腔内投与の10日後、OVAを静脈内投与した。

また、コントロール群として、経口投与による免疫寛容を誘導した後、腹腔内へOVAを含まない生理食塩水を投与したラットを作製した。

【0023】図4に、予め経口的に50mg/mlの濃度のOVA水溶液を1ml、3日間連続して投与したラットにおける検討結果を示す。図4から明らかなように、経口投与を行った後、腹腔内に3回の感作を行ったラットに、OVAを静脈内に投与した場合、血中からの消失は、コントロール群と比べて全く差は見られなかった。またこの時、血清中抗体価にも有意な上昇は認められず、抗原性物質の経口投与によって全身免疫に寛容を誘導することで、繰り返し投与後の抗体産生を抑制し、その体内動態の変動を阻止し得ることが明らかとなった。

(図5)。従って、実際にタンパク性薬物を用いた長期的な治療を行う際にも、本発明の医薬製剤を投与することで薬効の維持が可能となる。

【0024】実施例2

経口免疫寛容を誘導するためのOVAの経口投与量を5mgに減少させる以外は、実施例1と同様に試験を行った。その結果、図6及び図7に示すように、OVA静注後の血中濃度にはコントロールとの間に差は認められず、実施例1に比べて投与量を1/10に低下させた場合にも経口免疫寛容が充分誘導されることが示された。

【0025】

* 【発明の効果】本発明医薬製剤を用いれば、従来その抗原性のゆえにヒトの疾病的治療に用いることのできなかつた薬物を用いて安全かつ有効に治療することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ラットにOVAを1回腹腔内投与し、10日後にOVAを静注したときのOVA血清中濃度変化を示す図である。

【図2】 ラットにOVAを3回腹腔内投与し、10日後にOVAを静注したときのOVA血清中濃度変化を示す図である。

【図3】 図1と図2における血清中濃度曲線下面積(AUC)を示す図である。

【図4】 経口免疫寛容誘導(50mgOVA)後に、感作(3回)及び静注したときのOVA血清中濃度変化を示す図である。

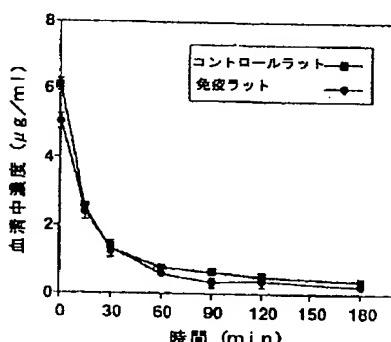
【図5】 経口免疫寛容誘導(50mgOVA)後の血清中抗OVA抗体価を示す図である。

【図6】 経口免疫寛容誘導(5mgOVA)後に、感作(3回)及び静注したときのOVA血清中濃度変化を示す図である。

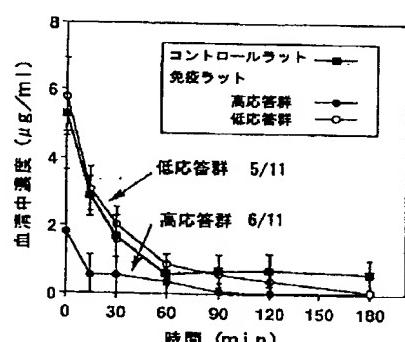
【図7】 経口免疫寛容誘導(5mgOVA)後の血清中抗OVA抗体価を示す図である。

*

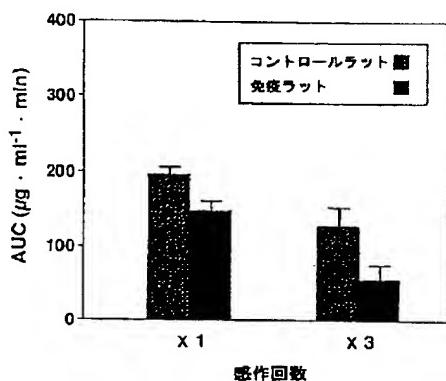
【図1】



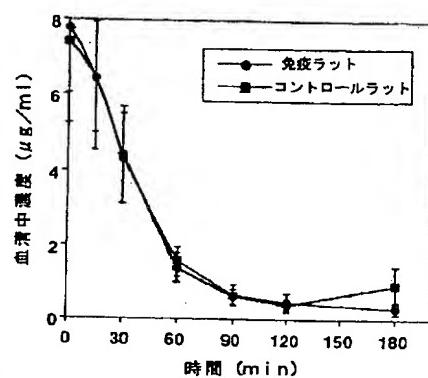
【図2】



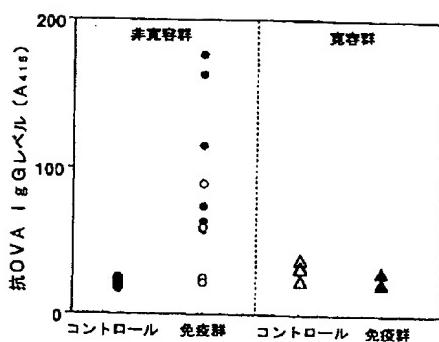
【図3】



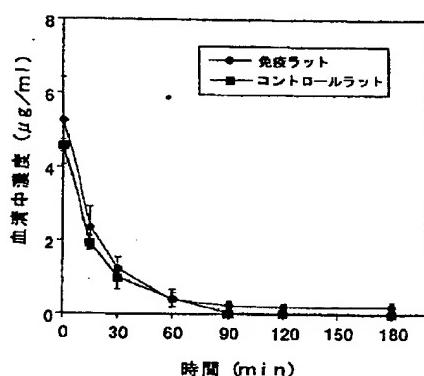
【図4】



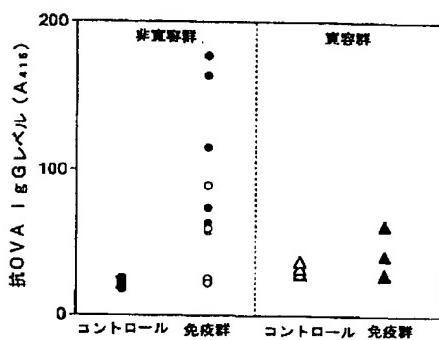
【図5】



【図6】



【図7】



(6)

特開平10-298101

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
A 61 K 45/00

識別記号

F I
A 61 K 37/36